

*Artigo de Revisão***Farmacoterapia da obesidade: Benefícios e Riscos***Obesity Pharmacotherapy: Benefits and Risks* <http://dx.doi.org/10.18316/2317-8582.16.23>

Maqueli Radaelli¹, Roberto Costa Pedroso¹,
Liciane Fernandes Medeiros^{1, 2*}

Resumo: O crescente aumento no número de pessoas obesas, nas últimas décadas, torna a obesidade um problema de saúde pública. É considerada uma doença de causa multifatorial e dependente da interação de fatores genéticos, metabólicos, sociais, comportamentais e culturais. A terapia farmacológica é recomendada como uma ferramenta adjuvante para pacientes obesos ou que apresentam sobrepeso, que podem estar associadas com co-morbidades que colocam suas vidas em risco. Os fármacos antiobesidade geralmente atuam diminuindo o apetite, inibindo absorção de gordura ou aumentando o consumo de energia e termogênese, e também em sistemas de neurotransmissão. Dentre os medicamentos utilizados como emagrecedores, podemos destacar: Sibutramina, Anfepramona, Orlistate, Cafeína, *Garcinia cambogia*. Para tanto, o objetivo desta presente revisão bibliográfica sistemática é verificar as principais classes de medicamentos utilizados para emagrecimento, que estão liberados para a comercialização no mercado farmacêutico brasileiro, destacando seus riscos e benefícios. Os benefícios da utilização de agentes farmacológicos consiste em promover um aumento da aderência dos

pacientes a mudanças nutricionais e comportamentais, além da perda de peso. No entanto, é importante destacar que toda terapia farmacológica vem acompanhada de efeitos adversos, e que estes podem ocasionar riscos a saúde do paciente, incluindo fitoterápicos. O uso e abuso destes medicamentos é muito comum e difundido na nossa sociedade, portanto, ressalta-se a importância da correta informação sobre este tema e o fundamental papel do farmacêutico sobre a orientação para a utilização destes medicamentos.

Palavras-chave: Obesidade; Sibutramina; Anfepramona; Orlistate; Cafeína; *Garcinia cambogia*

Abstract: The growing number of obese people during the past decades, makes obesity a public health matter. It is considered a disease caused by multiple factors and dependent on genetic interaction, metabolic, social, behavioral and cultural factors. Pharmacologic therapy is recommended as an adjuvant therapy for obese patients or those who are overweight, which may be associated with co-morbidities putting their lives at risk. The anti obesity drugs generally act by decreasing appetite, fat absorption by inhibiting or increasing the thermogenesis and energy consumption and also in neurotransmitter systems. Among the drugs used as diet pills, we can highlight: Sibutramine, Amfepramone, Orlistat, Caffeine, *Garcinia Cambogia*. Therefore, the object of this systematic literature review is to check the main classes of drugs used for weight loss, that are released for the marketing in the Brazilian pharmaceutical market, highlighting its risks and benefits. The benefits of the use of pharmacological agents is to promote increased patients adherence to dietary behavioral changes and, weight loss. However, it is important to note that all the pharmacological therapy is accompanied by adverse effects and, that these effects can put the patients' health at risk, herbal

¹ Pós-Graduação em Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica, Faculdade SENAC, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

* **Endereço de correspondência:** Rua João Alfredo, 312/ 608 Bairro Cidade Baixa, Porto Alegre-RS, Brasil. CEP 90050-230

E-mail: licimedeiros@gmail.com

Submetido em: 24/11/2015

Aceito em: 05/04/2016

medicines as well. The use and abuse of these drugs are very common and widespread in our society, therefore, emphasizes the importance of correct information on this topic and the fundamental role of the pharmacist on guidance for the use of these drugs.

Keywords: Obesity; Sibutramine; Amfepramone; Orlistat; Caffeine; Garcinia Cambogia.

INTRODUÇÃO

A obesidade caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo no organismo. É considerada uma doença com causa multifatorial e dependente da interação de fatores genéticos, metabólicos, sociais, comportamentais e culturais. Na maioria dos casos, associada ao abuso de ingestão calórica e ao sedentarismo. Atualmente é descrita como um dos principais problemas de saúde pública, constituindo-se como uma epidemia mundial responsável pelo aumento substancial da morbimortalidade¹.

Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, realizada em parceria entre o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e o Ministério da Saúde, analisou dados de 188 mil brasileiros em todas as idades, e mostrou que, nos últimos anos, a obesidade e o excesso de peso têm aumentado rapidamente em todas as faixas etárias. Neste levantamento, 50% dos homens e 48% das mulheres se encontram com excesso de peso, sendo que 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres apresentam obesidade².

Um recente levantamento feito pela Vigilância De Fatores De Risco E Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico³ mostrou que a frequência de adultos com excesso de peso variou entre 46,4% em São Luis e 56,2% em Manaus; e com as maiores frequências em Belém (62,9%), Fortaleza (62,3%) e Porto Alegre (62,0%) em relação aos homens, e em Recife (54,9%), Curitiba (52,9%) e Macei. (52,7%) em relação às mulheres.

Esse aumento exponencial da obesidade em toda população, provavelmente se dá devido a uma multiplicidade de fatores. Tais fatores são muito complexos e vão desde a psicologia e da fisiologia individual até a cultura e economia da produção de alimentos, os hábitos alimentares e de atividade física, além da estrutura ambiental que possibilite essas práticas⁴.

A proporcionalidade corporal é ilustrada através de vários índices antropométricos apresentados na literatura. Atualmente, o mais utilizado para classificar a obesidade é o índice de massa corpórea (IMC), equação proposta por Quetelet em 1835 ($\text{peso}/\text{altura}^2$). A faixa de peso de IMC considerada normal varia de 19 a 24,9 kg/m^2 . Pessoas com IMC de 25 a 30 kg/m^2 são consideradas acima do peso (sobrepeso), enquanto aquelas entre 30 a 34,9 kg/m^2 já são classificadas como obesidade I, 35 a 39,9 kg/m^2 classificam como obesidade II, e classificam como obesidade III os que se enquadram $\geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$.⁵

Em 98% dos casos a origem da obesidade é o desequilíbrio entre ingestão e o consumo energético. Tal desequilíbrio pressupõe uma maior ingestão do que demanda energética necessária para o organismo. Apenas em 2% dos casos a obesidade tem como causa fatores endógenos, por exemplo, hipotireoidismo, distúrbios neuroendócrinos e os medicamentos (glicocorticoides, antidepressivos tricíclicos, lítio e fenotiazinas)⁵.

São muitos os prejuízos acarretados pela obesidade, entre eles podemos citar as dificuldades respiratórias, problemas dermatológicos e distúrbios do aparelho locomotor. A obesidade favorece o surgimento de enfermidades potencialmente letais como dislipidemias, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e também está associada com alguns tipos de câncer⁶.

O tratamento da obesidade é de suma importância e deve objetivar a melhoria do bem-estar e da saúde metabólica do indivíduo. Estudos científicos tem demonstrado que o sucesso no tratamento da obesidade está associado a perdas ponderais na ordem de 5% a 10%. Tal emagrecimento pode melhorar significativamente os níveis de pressão arterial, o número de apneias e hipopneias durante o sono e o controle do diabetes e da dislipidemia⁽⁷⁾. O tratamento farmacológico da obesidade poderá ser indicado quando o indivíduo possuir um IMC > 30 kg/m² ou IMC > 25 kg/m² associado a doenças relacionadas ao excesso de peso⁷.

Segundo o Consenso Latino Americano de Obesidade, a intervenção farmaco-terapêutica torna-se necessária quando mudanças no “estilo de vida” não produzem os efeitos desejados e, ou comorbidades podem colocar em risco a vida do paciente obeso. Como critérios para a indicação da farmacoterapia no tratamento da obesidade, podemos citar: a medicação não deve ser critério único de tratamento; deve estar focada no tratamento integral do paciente obeso e não exclusivamente na redução de peso; e o tratamento deve ser prescrito e acompanhado por um especialista⁶.

Uma perda de peso gradativa entre 5-10%, que pode ser obtida com o uso responsável de medicações antiobesidade, pode reduzir de forma significativa os riscos de aquisição de doenças correlacionadas a obesidade⁸.

Adicionalmente, sob prescrição médica e orientação farmacêutica, medicamentos fitoterápicos podem ser uma alternativa no tratamento da obesidade. A *Garcinia cambogia* é um medicamento fitoterápico registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com indicação terapêutica específica para este fim⁹.

Nos últimos anos, a cafeína tem sido alvo de inúmeros estudos, derivada da xantina, possui mecanismos de ação central e periférica que podem desencadear importantes alterações metabólicas e fisiológicas, as quais parecem melhorar o desempenho atlético¹⁰.

Adicionalmente, estudos com Orlistate suportam a hipótese que a inibição parcial da absorção de gorduras produz um déficit energético significativo, levando a perda de peso, através da inibição da lipase pancreática¹¹. A maior parte dos efeitos indesejáveis causados por este fármaco são gastrointestinais e relacionados ao seu mecanismo de ação.

Outra importante terapia farmacológica está relacionada com a sibutramina que, conforme estudos realizados consistem em um inibidor da recaptção da serotonina e noradrenalina sendo eficaz na perda de peso com melhora dos parâmetros metabólicos, boa tolerabilidade e segurança. Os efeitos colaterais são boca seca, constipação intestinal, insônia, irritabilidade e cefaleia. No entanto, aumentos médios de pressão arterial sistólica e diastólica e de frequência cardíaca também têm sido relatados⁶.

A anfepramona causa a supressão do apetite pela inibição da recaptção e aumento da liberação de noradrenalina no hipotálamo. Os medicamentos anorexígenos de ação central devem ser utilizados por curto prazo, devido seus efeitos colaterais e seu elevado potencial para abuso e dependência, além de desencadear sintomas e síndromes psiquiátricas⁶.

Sendo a obesidade um problema de saúde pública, surge a necessidade de adotar medidas como a prática de atividades físicas e a diminuição na ingestão calórica. Adicionalmente, medidas cirúrgicas e o uso de medicamentos emagrecedores, muito frequentes na sociedade, podem auxiliar no tratamento desta condição. Dada a importância do assunto, faz-se necessário a

ampliação e entendimento dos medicamentos mais utilizados no auxílio da perda de peso, bem como seus efeitos benéficos e contra indicações.

O objetivo principal do presente trabalho foi obter informações sobre medicamentos usados como emagrecedores liberados para comercialização no mercado brasileiro por meio de uma revisão bibliográfica, objetivando ressaltar os benefícios e riscos de um representante de cada classe. Adicionalmente, a construção de uma cartilha com as informações relevantes sobre estes medicamentos, a qual será distribuída e explicada a comunidade em geral. Ampliando o conhecimento sobre os benefícios e riscos da Sibutramina, Anfepramona, *Garcinia cambogia*, Orlitaste e Cafeína.

METODOLOGIA

O presente trabalho de consistiu em uma Revisão Bibliográfica. Foram analisados artigos científicos no período de 2005 a 2015, focados em farmácia clínica e atenção farmacêutica. As bases de dados foram o PubMed, MEDLINE, LILACS, SciELO, publicações do Ministério da Saúde, bibliotecas de universidades nacionais e internacionais e publicações nacionais e internacionais. Os descritores utilizados na busca dos artigos foram: anorexígenos, atenção farmacêutica, farmácia clínica, Orlitaste, Anfepramona, Cafeína, Sibutramina, *Garcinia cambogia*. É importante ressaltar que foi escolhido um representante de cada classe de medicamentos utilizados para emagrecimento. Os artigos considerados publicitários foram excluídos.

BENEFÍCIOS E RISCOS DO USO DA SIBUTRAMINA

A Sibutramina tem sua ação farmacológica principalmente relacionada à

inibição da recaptção de serotonina e norepinefrina, neurotransmissores que permanecem em maior quantidade e por um tempo maior na fenda sináptica, promovendo uma maior sensação de saciedade. Outro efeito demonstrado que pode estar relacionado com a perda de peso, seria uma elevação no metabolismo basal do paciente. Apesar de possuir estes efeitos, a Sibutramina foi inicialmente sintetizada com a finalidade de antidepressivo⁵.

A Sibutramina é eficaz no tratamento da obesidade, do sobrepeso e dos componentes da síndrome metabólica e possui os seus efeitos amplificados quando utilizada em conjunto com aconselhamento nutricional e a prática de atividade física⁽¹²⁾. A Sibutramina promoveu redução estatisticamente significativa do peso, dos níveis de colesterol total, de triglicerídeos, de LDL e de hemoglobina glicada de pacientes obesos diabéticos ou não⁷. De acordo com Costa Fortes e colaboradores (2006)⁷, podemos destacar alguns dos mecanismos relacionados aos efeitos da Sibutramina: redução do peso corporal e do consumo alimentar, aumento da termogênese, diminuição dos triglicerídeos, da hemoglobina glicada, do LDL e do colesterol total.

Uma recente meta-análise, que reuniu quatro estudos controlados com Sibutramina na dose de 10 a 30 mg/dia, demonstrou uma troca favorável da distribuição de gordura, sendo que os pacientes que usaram Sibutramina apresentaram uma acentuada redução da circunferência abdominal e da gordura visceral, em comparação aos usuários de placebo¹³.

Os efeitos adversos mais frequentes são cefaleia, boca seca, constipação, insônia e elevação da pressão arterial. Os efeitos colaterais mais comuns ocorrem em 10 a 20% dos casos. Adicionalmente os efeitos adrenérgicos ocasionados pelo uso da Sibutramina podem elevar a pressão arterial em pacientes obesos⁷. Sintomas como irritabilidade, ansiedade, náuseas e

taquicardia são menos frequentes. Não há evidências de que a sibutramina cause anormalidades valvulares ou hipertensão pulmonar¹².

Em pacientes hipertensos, a administração da Sibutramina deve ser cautelosa e monitorada a cada duas semanas nos primeiros três meses, a cada quatro semanas nos próximos três meses, e pelo menos a cada três meses após esse período⁷.

A Sibutramina é um fármaco com boa tolerabilidade, porém, não deve ser indicada em casos de enfermidade mental, arritmias, arteriopatia obstrutiva severa, cardiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial descontrolada, uma vez que, afeta o sistema nervoso central e o sistema simpático¹².

A usual dosagem para utilização de Sibutramina é de 10 ou 15 mg por dia, pela manhã, que são doses habituais amplamente documentadas. E, na dose máxima de 20 mg por dia, em casos selecionados. Porém, não existem evidências científicas que comprovem a segurança do uso de doses diárias acima de 20 mg de Sibutramina. Atualmente, no mercado farmacêutico brasileiro, a Sibutramina está disponível em cápsulas de 10 mg e de 15 mg¹². Os produtos elaborados em farmácias magistrais são regulamentados pelo governo através da RDC 67, que trata das Boas Práticas de Manipulação, devem apresentar qualidade satisfatória e as dosagens devem ser igual ou inferior a 25 mg¹⁴.

O uso de Sibutramina combinado com as modificações no estilo de vida, prática de atividade física, mudanças de atitudes, relacionamentos e hábitos alimentares resultou em maior perda ponderal demonstrando a importância da prescrição de medicações para perda de peso como adjuvante no tratamento da obesidade⁷.

Diversos estudos têm demonstrado que a redução de massa corporal promovida

pela Sibutramina é modesta (em torno de 5 kg em 12 a 52 semanas), mesmo quando associada a dieta adequada; adicionalmente, este pequeno benefício é gradualmente revertido após interrupção do tratamento caso não sejam mantidas a dieta, as mudanças de hábito e a atividade física¹⁵.

Conforme Nota técnica do CEBRIM, Seção do Conselho Federal de Farmácia (CFF), a evidência disponível sobre segurança e eficácia ainda é limitada. A decisão de prescrever envolve uma análise cuidadosa dos riscos e benefícios¹⁵. E, não existem estudos em gestantes ou lactantes¹². No dia 21 de janeiro de 2010, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomendou aos países membros que suspendessem a comercialização de medicamentos contendo Sibutramina, utilizados para o tratamento da obesidade¹⁵. No Brasil, este é o único fármaco controlado disponível no mercado farmacêutico brasileiro.

BENEFÍCIOS E RISCOS DO USO DA ANFEPRAMONA

A Anfepramona possui estrutura semelhante à da Anfetamina, foi desenvolvida para controlar crianças hipercinéticas e também, paradoxalmente, para o tratamento da narcolepsia. Porém, passou a ser muito utilizada como fármaco anorexígeno em função do efeito colateral de diminuir a fome¹⁶.

Atua na fenda sináptica inibindo a recaptção de noradrenalina e aumentando a interação desse neurotransmissor com receptores pós-sinápticos, nos centros da alimentação e saciedade do hipotálamo, diminuindo a fome. Contudo, o aumento da atividade noradrenérgica não é seletivo, resultando em efeitos adrenérgicos periféricos e centrais¹⁶.

A estimulação central causada pela Anfepramona se expressa por nervosismo, insônia, agitação e, em casos de intoxicação

aguda, alucinações, delírio e quadro psicótico enquanto que, os efeitos periféricos potenciais são taquicardia, náusea, vômito, dor abdominal, constipação intestinal, diminuição da libido e da potência sexual. Outras reações adversas também foram relatadas: aumento da pressão arterial, diarreia, boca seca, ansiedade, tremor, dor de cabeça e depressão¹⁷.

Apresenta rápida eficácia (em até 20 semanas), mas, em função da tolerância desenvolvida aos efeitos anoréxicos, não apresenta respostas a longo prazo. Causa dependência psíquica sem síndrome de abstinência nítida, contudo, estima-se que 5% dos usuários apresentam evolução para a dependência completa¹⁶.

Em 2011, a ANVISA divulgou uma Nota Técnica sobre a Eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite. Segundo a Nota Técnica, a Anfepramona reduz o peso corporal apenas em curto prazo, não permanecendo o resultado desejado por longo prazo. Os estudos clínicos não foram considerados suficientemente comprobatórios de sua eficácia no tratamento da obesidade. Os estudos clínicos apenas avaliaram desfechos primários de redução de peso e não de avaliação relativa à melhoria do quadro de morbidade e mortalidade referentes às complicações das doenças associadas à obesidade, o que compromete a sua eficácia¹⁸.

Em 2004, as estatísticas indicavam que o Brasil consumiu a maior parte da produção mundial de anfetamínicos (84,4% de Anfepramona e 100% de Femproporex), sendo que neste mesmo ano importou praticamente toda a produção mundial de Femproporex (99,6%). Esse panorama de consumo de anorexígenos anfetamínicos no Brasil contrariou a realidade observada em países desenvolvidos da Europa, onde o uso de Anfepramona, Femproporex e Mazindol foram proibidos desde 1999, devido à escassez de evidências que justificam o uso

desses medicamentos para o tratamento da obesidade¹⁹.

Ao tentar normalizar a situação do uso de anorexígenos no Brasil, a ANVISA, por meio de medidas sanitárias para promover a saúde da população, proibiu a fabricação e comercialização de Anfepramona, Femproporex e Mazindol e promoveu o maior controle sobre o comércio e utilização de sibutramina, com a continuação da prescrição em receita B2 (cor azul) e a criação de um termo onde o médico e paciente devem assinar, como está descrito na RDC de 06 de outubro de 2011. Logo, a vigilância procurou dessa forma minimizar os danos à saúde com a prescrição e aquisição de anorexígenos²⁰.

Em 2014, a Diretoria Colegiada da ANVISA aprovou o novo regulamento técnico referente aos anorexígenos no País. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC)²¹, Nº 50/2014, publicada no Diário Oficial da União, normatiza o assunto após a publicação do Decreto Legislativo 273/2014, aprovado pelo Congresso Nacional. O Decreto invalida a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 52/2011, publicada pela Agência em outubro de 2011.

A RDC Nº 50/2014, prevê que as empresas interessadas em comercializar medicamentos contendo Mazindol, Femproporex e Anfepramona deverão requerer novo registro à ANVISA. A análise técnica dos pedidos levará em consideração a comprovação de eficácia e segurança dos produtos.

Conforme a RDC Nº 50/2014 as farmácias só poderão manipular esses medicamentos quando houver algum produto registrado na ANVISA. Quando as substâncias tiverem registro, tanto o produto manipulado quanto o produto registrado passarão a ter o mesmo controle da Sibutramina, com retenção de receita, assinatura de termo de responsabilidade do prescritor e do termo de consentimento pós-informação por parte do usuário.

BENEFÍCIOS E RISCOS DO USO DA *GARCINIA CAMBOGIA*

A *Garcinia* é um gênero da família *Clusiaceae* que inclui numerosas espécies de arbustos e árvores nativas da África, Ásia, América Tropical e Polinésia. Numerosas espécies de *Garcinia* encontram-se na Índia, tais como a *Garcinia cambogia*²². A *Garcinia cambogia* é uma fruta exótica nativa do Sul da Índia usada, como tempero, para oferecer um sabor distinto aos pratos da cozinha indiana²³. O extrato de *Garcinia* é obtido do pericarpo de seus frutos, sendo que o principal constituinte químico é o ácido hidroxicítrico (HCA). Para ela tem sido atribuída a capacidade de controlar e reduzir o peso corporal, por meio da aceleração da utilização de gordura pelo próprio corpo²².

O mecanismo de ação pelo qual o HCA promove a diminuição da lipogênese está relacionado com a inibição da clivagem do citrato, pela enzima ATP citrato desidrogenase. Ao inibir esta clivagem, o HCA impede a liberação de acetil coenzima A, substrato necessário para a síntese dos ácidos graxos, gerando um aumento do glicogênio hepático, diminuindo assim o apetite e o ganho de peso²³.

Outra via metabólica de atuação do HCA está relacionada a redução da síntese hepática de colesterol e ácidos graxos que promove a redução da concentração plasmática de insulina, diminuindo a utilização de glicose pelos tecidos. A perda de peso promovida pelo HCA pode estar associada com aumento do colesterol total, mas não altera as concentrações plasmáticas de lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), ácido úrico e albumina²³.

De maneira geral, a suplementação com extrato de *Garcinia cambogia*, em doses aceitáveis, não causa efeitos colaterais e não tem contraindicação. O HCA não atravessa a

barreira hematoencefálica, não causando danos ao sistema nervoso central²⁴.

Como efeitos adversos, há um número crescente de relatos de hepatotoxicidade na literatura. De acordo com o Banco de dados da ANVISA, sobre eventos adversos a plantas medicinais, relata-se sobre a *Garcinia cambogia* uma notificação de farmacovigilância de aplasia medular, infecção de garganta, pneumonia e hemorragia, seguida de óbito em paciente que tomava concomitantemente anticoncepcional²⁵. A *Garcinia cambogia* pode promover distúrbios gástricos leves e não deve ser utilizado em crianças menores de 12 anos²⁶.

A administração crônica de HCA antes das refeições na dose de 500 mg promoveu o aumento do metabolismo energético e levou a redução de peso em indivíduos obesos. O efeito máximo da *Garcinia cambogia* é obtido quando administrada de 30 a 60 minutos antes da refeição. Além disso, mostra-se também que doses fracionadas de HCA tem eficácia maior do que quando administrada em uma única dose²³.

A *Garcinia cambogia* é isenta de prescrição médica e é comercializada pelas farmácias de manipulação, em forma farmacêutica de cápsula na dosagem de 500 mg²³. Atualmente no mercado farmacêutico apenas a *Garcinia cambogia* está registrada pela ANVISA como medicamento fitoterápico, com indicação terapêutica específica para tratamento da obesidade²⁶.

BENEFÍCIOS E RISCOS DO USO DO ORLISTATE

O Orlistate originou-se de uma substância derivada de fungos (*Streptomyces toxytricini* NR0619), a lipstatina. Este fármaco foi lançado em 1999, pela Hoffmann-LaRoche com indicação para a obesidade mórbida⁽²⁷⁾. O Orlistate é um análogo mais estável e parcialmente hidrolisado da

lipstatina (tetra-hidrolipstatina), que atua na inibição de lipases gastrintestinais por meio de ligação irreversível (covalente) no sítio ativo da lipase²⁸.

O Orlistate é atualmente o único inibidor de lipase aprovado para perda de peso e um potente inibidor das lipases gástrica e pancreática, agindo localmente no lúmen intestinal possuindo uma mínima absorção no trato gastrointestinal. Este fármaco inibe a hidrólise de triglicérides em 30%, diminuindo proporcionalmente a absorção de gordura⁸.

A maioria dos efeitos indesejáveis causados pelo Orlistate é gastrointestinal e são relacionados com seu mecanismo de ação. Aumento do número de evacuações, fezes oleosas, flatulência com ou sem eliminação de gordura, urgência fecal são as reações mais comumente relatadas¹⁷.

Estudos duplo-cegos, comparando a administração de Orlistate com placebo, em pacientes obesos, com ou sem fatores de risco definidos como diabetes, hipertensão e dislipidemia, revelaram maior perda de peso, manutenção do peso perdido e mudanças favoráveis nos fatores de risco cardiovascular relacionados à obesidade, no grupo que recebeu Orlistate 120 mg, 3 vezes ao dia. Um estudo de longo prazo, realizado com pacientes obesos, mostrou que, após quatro anos, houve uma redução da incidência de diabetes mellitus tipo 2 no grupo de pacientes que recebeu Orlistate, quando comparado com placebo. A dose recomendada é de 120 mg, 2 a 3 vezes ao dia, nas principais refeições, e dependendo da ingestão de gorduras no café da manhã²⁹.

No estudo de Hauptman e colaboradores (2000)³⁰, comparou-se três grupos: Orlistate 60 mg, Orlistate 120 mg e um grupo apenas com intervenção dietética. Este estudo foi um ensaio clínico randomizado realizado em 17 centros de atenção primária. Concluiu-se que dieta e mudanças no estilo de vida são efetivas em produzir perda de peso em um curto período

de tempo, porém raramente resultam em perda sustentada. Ainda, demonstrou-se que o uso do Orlistate produz uma perda significativamente maior de peso em relação ao placebo depois de um ano de tratamento. E, a eficácia foi maior no grupo que usou uma dosagem de 120 mg de Orlistate³⁰.

Um estudo prospectivo, randomizado, placebo controlado que demonstrou que o Orlistate pode ser um integrante útil no tratamento da obesidade mórbida em adolescentes, porém os efeitos colaterais gastrointestinais limitam sua utilidade em quase 1 a cada 3 adolescentes. Vinte e dois adolescentes com obesidade exógena foram tratados com Orlistate na dose de 120 mg/dia e com um preparado multivitamínico diário em adição ao tratamento convencional que incluía programas de modificação nutricional e no estilo de vida. O grupo controle (20 adolescentes) foi tratado com o tratamento convencional isoladamente. Sete dos 22 pacientes abandonaram o tratamento no primeiro mês devido aos efeitos colaterais atribuídos ao Orlistate. Os outros 15 pacientes foram acompanhados por 5-15 meses. Comparado ao peso corporal inicial, os pacientes do grupo do Orlistate perderam $-6,27 \pm 5,4$ kg, enquanto o do grupo controle ganhou $4,16 \pm 6,45$ kg³¹.

No estudo XENDOS (*Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects*), observou-se que o Orlistate tem interações com vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e fármacos. A exceção da vitamina D, as concentrações plasmáticas das restantes vitaminas lipossolúveis foram significativamente menores, mas sempre dentro dos limites de referência ao final de 4 anos de tratamento. Há recomendações de suplementação vitamínica para evitar uma deficiência das vitaminas lipossolúveis³².

Por ser uma droga pouco absorvida pelo trato gastrointestinal, o Orlistate apresenta algumas interações farmacológicas, entre elas, com amiodarona, varfarina e ciclosporina. Após o uso por 40

milhões de pessoas, a *Food and Drug Administration* (FDA) pronunciou um alerta sobre uma eventual relação de insuficiência hepática aguda severa e uso de Orlistate. Foram constatados 12 casos de lesão hepática em pacientes em uso de Orlistate 120 mg e 1 caso em uso de Orlistate 60 mg. Não foi estabelecida relação causal com a medicação e o alerta foi feito para um maior cuidado de médicos e pacientes com os sinais e sintomas referentes a essa patologia³³.

Deve-se ter acompanhamento do médico caso haja utilização do Orlistate concomitantemente à ciclosporinas, anticoagulantes orais, levotiroxina, antiepiléticos e amiodarona, pois pode haver uma diminuição ou aumento dos níveis plasmáticos destas drogas. Portanto, recomenda-se um espaçamento entre as tomadas⁽³⁴⁾.

O fármaco Orlistate pode alterar o perfil de ácidos graxos do organismo humano e, em longo prazo, pode levar a uma síndrome caracterizada por esta deficiência. Foi o que apontou uma dissertação de mestrado realizada no Instituto de Química (IQ), de autoria de Thiago Inácio Barros Lopes. O estudo, que envolveu 20 mulheres atendidas no Laboratório de Pesquisa em Metabolismo e Diabetes (Limed) do Gastrocentro, avaliou as mudanças do perfil lipídico das pacientes com sobrepeso tratadas com essa droga. O uso do Orlistate, explica o autor, impede a absorção de gordura e também diminui a ocorrência de alguns compostos absorvidos com a gordura. Através de uma série de exames para determinar dosagens de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos, o autor do estudo constatou que o medicamento não interfere apenas no perfil lipídico e seus efeitos vão para além da perda de peso, como a diminuição das taxas de colesterol³⁵.

BENEFÍCIOS E RISCOS DO USO DA CAFEÍNA

A Cafeína pertence a um grupo de compostos solúveis chamados purinas (1,3,7,-trimetilxantina), encontradas naturalmente em grãos de café e de cacau, chás, guaraná, chocolate, bebidas a base de colas e sob a forma de comprimidos. A cafeína estimula a liberação de adrenalina que age como antagonista dos adenina-receptores nos adipócitos. Com isto, há aumento dos níveis intracelulares do 3'5'monofosfato de adenosina, o qual ativa a lipase hormônio sensível, promovendo a lipólise, havendo liberação de ácidos graxos livres na circulação. Estes compostos, sendo utilizados como energia, poupam os estoques de glicogênio³⁶.

A Cafeína é lipossolúvel e, quando ingerida, é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal; sua metabolização acontece no fígado, iniciando com a retirada dos grupos metila 1 e 7, reação catalisada pelo citocromo P450 1A2, levando à formação de três grupos metilxantina³⁷.

Apenas uma pequena quantidade de Cafeína pode ser excretada sem alteração na sua estrutura química (0,5 a 3%) e a sua detecção na urina é relativamente fácil. O tempo necessário para que a concentração plasmática seja reduzida pela metade (meia-vida) varia de três a seis horas, não havendo efeito cumulativo no organismo. A Cafeína é uma substância β -agonista e que consegue penetrar todas as células do organismo, apresentando efeitos nos sistema nervoso central, cardiovascular, respiratório, geniturinário, digestório e endócrino³⁸.

A Cafeína afeta quase todos os sistemas do organismo, sendo que seus efeitos mais óbvios ocorrem no sistema nervoso central. Quando consumida em baixas dosagens (2mg/Kg), a cafeína provoca aumento do estado de vigília, diminuição da sonolência, alívio da fadiga, aumento da respiração, aumento na liberação de catecolaminas, aumento da frequência cardíaca, aumento no metabolismo e diurese. Em altas dosagens

(15mg/Kg) causa nervosismo, insônia, tremores e desidratação³⁹.

Ela é rápida e eficientemente absorvida quando administrada via oral atingindo a sua concentração máxima na corrente sanguínea entre 15 e 60 minutos após sua ingestão produzindo efeitos sobre o comportamento, a capacidade de alerta e redução da fadiga melhorando o desempenho nas atividades que requerem maior vigilância⁴⁰.

Acredita-se que a Cafeína é incomum quando comparado a outras substâncias por produzir efeitos ergogênicos em uma série de protocolos de exercícios: desde os esforços nos exercícios mais curtos e de alta intensidade até os esforços submáximos e exercícios prolongados⁴¹.

Estudos clínicos mostraram também um aumento da lipólise após a ingestão de Cafeína ou café. Entretanto, não se observou um aumento significativo da lipólise após a ingestão de produto descafeinado. Adicionalmente, alguns estudos mostram que o efeito termogênico e lipolítico da Cafeína é mais pronunciado em indivíduos não obesos do que em obesos⁴².

A tolerância aos efeitos estimulantes da Cafeína desenvolve-se rapidamente. Em estudos controlados, observou-se uma síndrome de abstinência branda depois da interrupção súbita da ingestão de apenas duas xícaras de café por dia. A abstinência de Cafeína consiste em sensações de fadiga e sedação. Com doses mais altas, foram relatadas cefaleias e náuseas durante a abstinência. Embora a síndrome de abstinência possa ser demonstrada, poucos usuários de Cafeína relatam perda de controle da ingestão dessa substância, ou dificuldade significativa de reduzir ou interromper o uso da Cafeína quando optarem⁴³.

DISCUSSÃO

Considerando que a obesidade, nos dias atuais, é um problema de saúde pública mundial, pois vem crescendo em ritmo acelerado, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a projeção para 2015 seria de aproximadamente 2,3 bilhões de adultos com excesso de peso e mais de 700 milhões de obesos⁴⁴, é interessante o conhecimento sobre a farmacoterapia da obesidade disponível atualmente no mercado farmacêutico brasileiro.

A base do tratamento para combate da obesidade se inicia sempre com a mudança de hábitos alimentares, onde a dieta passa a ser hipocalórica com redução da ingestão de gorduras e açúcares, principalmente, associada à prática de exercícios físicos regulares. É importante ressaltar que o acompanhamento do paciente por profissionais da área é de suma importância. Assim sendo, o tratamento farmacológico é indicado somente após o fracasso dos tratamentos não medicamentosos ou associado à mudança no estilo de vida.

O tratamento e a escolha medicamentosa devem ser determinados para os pacientes após uma avaliação clínica individual pelo devido prescritor autorizado. A grande maioria da população não possui conhecimento sobre os riscos de tratamento com fármacos que auxiliam a perda de peso sem o acompanhamento médico. Principalmente porque alguns fármacos antiobesidade podem atuar diretamente no sistema nervoso central modificando o apetite, e assim desencadear efeitos adversos importantes.

Nesta presente revisão, um representante de cada classe terapêutica foi destacado para a discussão dos benefícios e riscos da farmacoterapia da obesidade. Os benefícios da utilização de agentes farmacológicos consistem em promover um aumento da aderência dos pacientes a mudanças nutricionais e comportamentais. Os benefícios podem ser além da perda de

peso, uma melhora nos índices de colesterol, aumento da utilização da gordura corporal, bem como redução da ingesta alimentar. Enquanto a Sibutramina e Anfepramona possuem seu principal mecanismo de ação diretamente relacionado ao sistema nervoso central, diminuindo assim a ingesta alimentar, os demais (*Garcinia cambogia*, Orlistate, Cafeína) apresentam principalmente efeitos periféricos, como lipólise, redução da absorção de gordura e aumento da termogênese. A eficácia da farmacoterapia da obesidade é ampla e continuamente discutida, visto que este método deve ser acompanhado de reeducação alimentar e prática regular de exercícios físicos. E, que muitas vezes, a perda de peso pode ser recuperada pelo paciente, se este não associar as estratégias não farmacológicas descritas anteriormente.

No entanto, é importante destacar que toda terapia farmacológica vem acompanhada de efeitos adversos, e que estes podem ocasionar riscos a saúde do paciente. Geralmente, os efeitos adversos estão associados ao mecanismo de ação do fármaco, como por exemplo, a Sibutramina e a Anfepramona, que tem ação central, tem como alguns efeitos adversos: irritabilidade, ansiedade, náuseas, taquicardia, nervosismo, insônia, agitação. Alguns destes sintomas podem se tornar intoleráveis e levar o paciente a precocemente descontinuar o uso destas medicações. A Cafeína é um composto que naturalmente faz parte da dieta de muitas pessoas, seu principal cuidado se deve ao seu consumo excessivo que pode desencadear sintomas como aumento do estado de vigília, diminuição da sonolência, alívio da fadiga, aumento da respiração, aumento na liberação de catecolaminas, aumento da frequência cardíaca, aumento no metabolismo e diurese, e também pode desencadear processo de síndrome de abstinência branda. Por outro lado, o Orlistate que tem sua ação no lúmen intestinal, teve um alerta divulgado pelo FDA devido a uma eventual relação do seu uso

com o aparecimento de insuficiência hepática aguda severa. E mesmo o tratamento fitoterápico com *Garcinia cambogia* não está totalmente livre de riscos à saúde, portanto se faz necessário um acompanhamento médico e farmacêutico de pacientes que fazem uso de medicação que auxiliam a perda de peso.

Nos dias atuais, cada vez mais tem se destacado o papel do farmacêutico na atenção e assistência farmacêutica, e no campo da farmacoterapia da obesidade, esta atuação pode contribuir na adesão e no uso correto das medicações utilizadas para obesidade. O farmacêutico atua diretamente na dispensação e/ou controle dos fármacos, ele deve estar atento ao esclarecimento de dúvidas para o paciente, observar as possíveis interações medicamentosas, bem como os efeitos adversos que podem ser desencadeados pelo uso destas medicações descritas, assim como as demais disponíveis no mercado. O processo de acompanhamento farmacoterapêutico destes pacientes é uma ferramenta importante que pode auxiliar o paciente na manutenção do uso correto, e em casos de efeitos adversos importantes, encaminhar o paciente a retornar ao médico especializado. Bem como, a abordagem multiprofissional, com psicólogos, nutricionistas, educadores físicos podem contribuir acentuadamente para o sucesso na perda e manutenção do peso. Adicionalmente, deve-se ressaltar ao paciente que a perda de peso visa a melhoria da qualidade de vida além da diminuição de riscos à saúde e não unicamente a obtenção de um peso adequado.

CONCLUSÃO

A partir desta revisão sobre medicamentos emagrecedores pode-se concluir que o tratamento farmacológico por si só não traz a cura da obesidade. E que o tratamento mais eficaz consiste no processo

de reeducação alimentar associada a prática regular de exercício físico. No entanto, o tratamento farmacológico deve ser considerado nos casos em que não se obtém uma resposta eficaz na perda de peso por meio de medidas não farmacológicas. O tratamento deve ser mantido apenas quando considerado seguro e efetivo para o paciente em questão. É sempre importante alertar ao paciente que pode haver recuperação do peso perdido quando os medicamentos são suspensos se o paciente não tiver promovido alterações em seu estilo de vida. Adicionalmente, ressaltar que a terapia farmacológica da obesidade não está isenta de efeitos adversos diretamente relacionados com a classe terapêutica em questão, mesmo os medicamentos fitoterápicos podem desencadear efeitos danosos ao organismo.

Além disso, é importante enfatizar a necessidade do papel do farmacêutico em orientar o cliente usuário de medicamentos emagrecedores, de forma segura e eficaz, para que este obtenha o resultado esperado durante o tratamento, bem como o acompanhamento dos efeitos adversos que podem ser desencadeados. Para tanto, este profissional deve buscar atualização constante, visando aumentar o conhecimento sobre riscos e benefícios dos medicamentos utilizados como emagrecedores, tanto os tradicionais como os novos, e liberados para comercialização no mercado farmacêutico brasileiro.

REFERÊNCIAS

1. Tavares TB, Nunes SM, Santos MO. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. *Rev. Med. Minas Gerais*. 2010; 20(3): 359-66.
2. POF – Pesquisa do Orçamento Familiar-IBGE, 2008-2009. Disponível em: www.ibge.gov.br
3. VIGITEL - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças

- Crônicas por Inquérito Telefônico, Ministério da Saúde, Brasil; 2014.
4. Bianchini JA, Hintze LJ, Bevilacqua CA, Agnolo CMD, Junior N. Tratamento da Obesidade: Revisão de artigos sobre intervenções multiprofissionais no contexto brasileiro. *Arq Ciênc Saúde*. 2012; 19(2): 9-15.
5. Ferreira LF, Gomes EG. Estudo sobre a eficácia do uso de inibidores da recaptção de norepinefrina e serotonina no tratamento da obesidade (Sibutramina®). *Saúde e Pesquisa*. 2009; 2(3) 363-69.
6. Cruz ACS, Santos EN. Avaliação do consumo de medicamentos para emagrecer em farmácias, no município de Ceres – Goiás, Brasil. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*. 2013; 10(1): 402-09.
7. Fortes RC, Guimarães NG, Haack A, Torres AAL, Carvalho KMB. Orlistat e sibutramina: bons coadjuvantes para perda e manutenção de peso?. *Rev Bras Nutr Clin*. 2006; 21(3): 244-51.
8. Coutinho W. The first decade of sibutramine and orlistat: a reappraisal of their expanding roles in the treatment of obesity and associated conditions. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo, São Paulo*. 2009; 53(2): 262-70.
9. ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Plantas Medicinais e Fitoterápicos. *Revista do Farmacêutico*. 2011 - 2012.
10. Altinari LR, Moraes AC, Tirapegui J, Moreau RLM. Cafeína e performance em exercícios anaeróbicos. *Rev Bras Ciênc Farm*. 2006; 42: 17-27.
11. Nissen LP, Vieira LH, Bozza LF, Veiga LTD, Biscaia BFL, Pereira JH, Furlan LHP. Intervenções para tratamento da obesidade: revisão sistemática. *Rev. Bras. Med. Fam*

- comunidade, Florianópolis. 2012; 7(24): 184-90.
12. ABESO/SBEM. Atualização das diretrizes oficiais para tratamento farmacológico da obesidade e sobrepeso. Posicionamento Oficial da ABESO/SBEM; 2010.
 13. Menezes CA, Rios-Santos F, Santos AMB, Souza MEAD, Di Pietro G. Efeito da sibutramina na redução do peso e no perfil metabólico em indivíduos obesos de uma população brasileira. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2010; 31(3): 159-64.
 14. Defáveri AM, Laporta LV, Santos MR, Silveira RL, Alves MP, Rubim AM. *Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria.* 2012 13(1): 71-83.
 15. CFF - CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Nota técnica Cebrim/CFF nº 01/2010 – Riscos do Uso da Sibutramina, de 01 fevereiro de 2010.
 16. Naccarato MC, Lago EMDO. Uso dos anorexígenos anfepramona e sibutramina: benefício. ou prejuízo à saúde? *Revista Saúde.* 2014; 8(1/2): 66-72.
 17. Rodrigues A, Sampaio A, Gularte C, Vidal D, Pereira L, Bastianello J, Costenaro RGS. Medicamentos para emagrecimento: uma revisão bibliográfica. 3º Jornada Interdisciplinar em Saúde, Santa Maria; 2010.
 18. ANVISA. Nota técnica sobre a Eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite. Dias MF, Gradim MM (org). Brasília – DF; 2011.
 19. Marcon C, Silva LAMD, Moraes CMBD, Martins JS, Carpes AD. Uso de anfetaminas e substâncias relacionadas na sociedade contemporânea. *Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria.* 2012; 13(2): 247-63.
 20. Silva JR, Oliveira ENFD, Ferreira AG. Avaliação do consumo de anorexígenos derivados de anfetamina em cidades de Goiás. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde.* 2012; 16(3): 9-19.
 21. BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº50, de 25 de setembro de 2014. Brasília, DF; 2014.
 22. Santos AC, Alvarez MS, Brandão PB, Silva AG. *Garcinia cambogia*—uma espécie vegetal como recurso terapêutico contra a obesidade. *Natureza online.* 2007; 5: 37-43.
 23. Murer CC, Chagas EMM, Marson JDC, Paiva LRD, Custódio VC, Soares VCG. Efeitos da Suplementação com *Garcinia Cambogia* em Desportistas. *UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde.* 2008; 10(1): 5-11.
 24. Manenti AV. Plantas medicinais utilizadas no tratamento da obesidade: uma revisão. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do Grau de Bacharel no Curso de Nutrição da Universidade do Extremo Sul Catarinense UNESC, Criciúma; 2010.
 25. Balbino EE, Dias MF. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Revista Brasileira de Farmacognosia.* 2010 20(6): 992-1000.
 26. Gonçalves R. Aliados do emagrecimento. *Plantas Mediciniais e fitoterápicos. Revista do Farmacêutico, São Paulo.* 2011; 105.
 27. Barreiro EJ, Fraga CAM. QUÍMICA MEDICINAL: As bases moleculares da ação dos fármacos. 3 ed. 399 p. Porto Alegre: Artmed; 2015.
 28. Carvalho MDCD, Filho MDDS, Moura FS, Carvalho JDSRD, Müller MC, Neves RV, Lima IP. Uso de drogas antiobesidade entre estudantes

- universitários. Revista da Associação Médica Brasileira. São Paulo. 2011; 57(5): 570-76.
29. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arquivo Brasileiro Cardiologia, São Paulo. 2005; 84(1): 3-28.
 30. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the Long-term treatment of Obesity in Primary Care Settings. Arch Fam Med. 2000; 9(2): 160-67.
 31. Oliveira TRPRD, Cunha CDF, Ferreira RA. Educação nutricional como estratégia de intervenção para o tratamento da obesidade na adolescência. Rev. Med, Minas Gerais. 2008; 18(4): S131-S38.
 32. Ferreira JL. Novos avanços no tratamento farmacológico da obesidade. Portugal: Universidade de Coimbra, 2014, 61f. Tese (Mestrado em Medicina) – Programa de Pós-graduação em Endocrinologia, Universidade de Coimbra, Portugal; 2014.
 33. ABESO/SBEM. Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso; 2012.
 34. Parminondi A. A utilização da sibutramina e do orlistate no tratamento da obesidade. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia. Faculdades Integradas de Fernandópolis, Fernandópolis; 2012.
 35. Lopes TIB. Fármaco para emagrecer pode provocar síndrome, aponta estudo. ISAÚDE.NET. São Paulo publicado em 01/12/2012 às 12h00:00. Disponível em www.isaude.com.br em 08/10/2015.
 36. SBEM – SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Perda de Peso: Tratamentos Heterodoxos e Suplementos Nutricionais. Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2006.
 37. Krupek T, Mareze-da CEMD. Mecanismo De Ação De Compostos Utilizados Na Cosmética Para O Tratamento Da Gordura Localizada E Da Celulite. Revista Saúde e Pesquisa. 2012 5(3): 555-66.
 38. SALDANHA LA. Efeitos Da Ingestão De Caféina (Coffea Arábica) E Chá-Mate (Ilexparaguaiensis) Sobre A Atividade Lipolítica Do Tecido Adiposo E Parâmetros Metabólicos Em Ratos Submetidos Ao Exercício Físico. São Paulo: USP, 2012. 51f. Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Pós-graduação Em Nutrição Em Saúde Pública, Faculdade de Nutrição, Universidade de São Paulo, São Paulo; 2012.
 39. Almeida C, Sangiovanni D, Liberali R. CAFEÍNA: efeitos ergogênicos nos exercícios físicos. Revista Brasileira de Nutrição Esportiva, São Paulo. 2009; 3(15): 198-209.
 40. Valentim-Silva JR, Praseres BAF, Mourinha LH, Lemos DC, Bassoli BK. Efeito Da Suplementação De Cafeína Em Parâmetros Hematológicos, Imunológicos E No Desempenho Físico. Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento. São Paulo. 2014; 8(43): 16-23.
 41. Altermann AM, Dias CS, Luiz MV, Navarro F. A Influência Da Cafeína Como Recurso Ergogênico No Exercício Físico: sua ação e efeitos colaterais. Revista Brasileira de Nutrição Esportiva. São Paulo. 2008; 2(10): 225-239.
 42. Alves RC, Casal S, Oliveira B. Benefícios Do Café Na Saúde: mito ou realidade? Revista Química Nova. 2009; 32(8): 2169-80.
 43. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. As Bases Farmacológicas Da

- Terapêutica De Goodman E Gilman.
12 ed. Porto Alegre: Artmed; 2012.
44. Ara R, Blake L, Gray L, Hernández M, Crowther M, Dunkley A, Abrams K. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. *Health Technology Assessment*. 2012; 16(1): 1-165.